

Universitätsspital Zürich  
Departement für Frauenheilkunde  
Klinik für Neonatologie  
Direktor: Prof. Dr. med. H.U. Bucher

---

Arbeit unter der Leitung von Prof. Dr. med. H.U. Bucher

# **Haben Frühgeborene einen Vorteil durch die Teilnahme an einer randomisierten placebo-kontrollierten Studie?**

Eine retrospektive Untersuchung

## **Inaugural-Dissertation**

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät  
der Universität Zürich

vorgelegt von  
Etienne, Christine Waldesbühl  
von Uzwil SG

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. H. U. Bucher  
Zürich 2009

1. Einleitung.....	2
1.1 Hintergrund .....	2
1.2 Literatursuche .....	3
1.3 Ziele dieser Arbeit .....	5
2. Methoden .....	5
2.1 Auswahl der Patienten .....	5
2.2 Ausgangslage der Kinder .....	6
2.3 Verlauf bis zur Entlassung nach Hause .....	9
2.3.1 Schädelsonographie.....	9
2.3.2 Sepsis.....	10
2.3.3 Retinopathia praematurorum (ROP).....	10
2.3.4 Atemnotsyndrom und Bronchopulmonale Dysplasie .....	10
2.3.5 Hospitalisationsdauer und Masse bei Entlassung nach Hause .....	12
2.4 Entwicklungskontrollen mit 3- und 9 Monaten.....	12
2.4.1 3-Monats-Untersuchung .....	12
2.4.2 9-Monatsuntersuchung .....	13
2.5 Statistische Verfahren .....	15
3. Resultate .....	15
3.1 Ausgeschlossene Kinder.....	15
3.2 Ausgangslage der Kinder.....	16
3.3 Verlauf bis zur Entlassung nach Hause .....	17
3.4 Entwicklungskontrollen mit 3 und 9 Monaten .....	19
4. Diskussion .....	20
4.1 Ausgangslage .....	21
4.2 Verlauf bis zur Entlassung nach Hause .....	21
4.3 Entwicklungskontrollen mit 3- und 9 Monaten.....	22
4.4 „Studieneffekt“ .....	23
5. Schlussfolgerung .....	23
6. Zusammenfassung .....	25
Literaturverzeichnis .....	27
Anhang .....	29
Lebenslauf.....	30

# 1. Einleitung

## 1.1 Hintergrund

Es wird zunehmend schwieriger randomisierte kontrollierte Studien (engl. = RCT) durchzuführen, da die Vorschriften immer strenger werden (Guideline for good clinical Practice, [www.ich.org/LOB/media/MEDIA482.pdf](http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA482.pdf)). Es ist aber für den wissenschaftlichen Fortschritt unerlässlich solche durchführen zu können. Wir haben uns deswegen gefragt, welche Auswirkungen die Teilnahme an einer Studie hat.

In unserer Gesellschaft gibt es sehr unterschiedliche Ansichten zu diesem Thema.

Einerseits ist die Meinung weit verbreitet, dass die Teilnehmenden an einer RCT spezielle Risiken auf sich nehmen und sich somit für das Wohl der Allgemeinheit opfern würden. „Versuchskaninchen“, die altruistisch im Interesse zukünftiger Patienten dazu beitragen, dass wissenschaftliche Erkenntnisse gewonnen werden können. [1]

Andererseits gibt es auch Menschen die glauben, dass es vorteilhaft sein kann an einer RCT teilzunehmen, da es den Zugang zu den neuesten und bestmöglichen Therapien verspricht und die ärztliche Betreuung als besser angesehen wird. Das kann sogar so weit gehen, dass einige Patienten, vor allem solche die HIV pos. sind oder an Krebs leiden, verlangen bei einer RCT mitmachen zu dürfen. [2]

Wenn im Rahmen einer RCT etwas schlecht läuft oder gravierende Nebenwirkungen auftreten, hat das immer zur Folge, dass dies in den Medien öffentlich gemacht wird. Nur wenige solcher Ereignisse reichen aus um den Eindruck zurückzulassen, dass es risikoreicher ist an einer RCT teilzunehmen als eine konventionelle Behandlung in Anspruch zu nehmen. Positiven Ereignissen hingegen werden niemals so viele Schlagzeilen gewidmet, häufig weiss man ja auch erst viel später, wie weitreichend gewonnene Erkenntnisse sein können. Somit wird wohl die öffentliche Meinung eher von einzelnen negativen Geschehnissen beeinflusst als von systematisch erhobenen, wissenschaftlichen (positiven) Erkenntnissen.

Die oben genannten Punkte werden hauptsächlich bei Erwachsenen diskutiert. Bei Neugeborenen oder sogar Frühgeborenen steht eine Teilnahme an einer Studie häufig gar nicht zur Debatte. Es ist aber gerade bei dieser Gruppe wichtig sich solche

Fragen zu überlegen. Frühgeborene sind sehr zerbrechlich, weswegen man sie davor schützen möchte an einer potentiell risikoreichen RCT teilzunehmen. Im Vergleich zu Termingeborenen haben sie aber auch viel mehr gesundheitliche Probleme und Risiken, die der besten und neusten Therapiemöglichkeiten bedürfen. Deshalb ist es sehr wichtig, dass auch mit Frühgeborenen RCT's durchgeführt werden können.

Ausserdem kommt noch ein anderer Aspekt hinzu: Falls man einen Unterschied zwischen Patienten innerhalb und ausserhalb klinischer Studien finden würde, hätte das wichtige Konsequenzen für die verallgemeinerte Anwendung von Studienergebnissen auf ganze Patientenkollektive und müsste bei der Bewertung von Resultaten miteinbezogen werden.

## **1.2 Literatursuche**

Bezogen auf Erwachsene haben wir im Cochrane Central Register of Controlled Trials eine ausgedehnte Metaanalyse von Vist et al. gefunden: "Outcome of patients who participate in randomised controlled trials compared to similar patients receiving similar intervention." [3] Im Rahmen dieser Analyse wurden im Mai 2001 systematisch folgende Datenbanken hinsichtlich relevanter Studien durchsucht: MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Methodology Register, SciSearch and PsycINFO. Als Suchbegriffe wurden beim „The Cochrane Methodology Register“ „Ethics of trials“ und „eligible and randomized“ versus „eligible and not randomized“ verwendet. Bei allen anderen Datenbanken wurde mit vielen verschiedenen Begriffen gesucht, die wichtigsten waren: „Randomized controlled trial.pt.“, „Controlled clinical trial.pt.“, „Exp Clinical trials/“, „Random allocation/“, „Clinical trial.pt.“

Bei der ursprünglichen Suche wurden 10'000 Referenzen gefunden und geprüft, wovon 55 Studien mit total 91 Vergleichen und 31'140 Patienten in einer RCT sowie 20'380 Patienten ausserhalb einer RCT in die Metaanalyse aufgenommen wurden. Die Vergleiche wurden weiter kategorisiert in 6 „gut kontrollierte“ Studien (im Sinne vergleichbarer Gruppen), 33 „kontrollierte“ Studien, 18 „teilweise kontrollierte“ und 34 „schlecht kontrollierte“ Studien (mehrere statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen oder Eigenschaften der Patienten nicht festgehalten).

In 5 Studien (6 Vergleiche) wurden die Patienten randomisiert zur Studien- oder Kontrollgruppe zugeordnet. Diese 5 lieferten aber wegen beschränkter

Teilnehmerzahl und der Art der Fragen, denen sie nachgingen, nur limitiert Informationen. Aufgrund der Heterogenität der Fragen, die sie untersuchten, wurde keine quantitative Synthese der Resultate gemacht.

Bei den restlichen 50 Studien (85 Vergleiche) handelte es sich um nicht randomisierte Kohortenstudien. 70 dieser Vergleiche benutzten dichotome Outcomes, wovon 12 mit bereinigtem Resultat (adjusted). 15 Vergleiche erfolgten mit kontinuierlichen Outcomes.

63 der 73 Vergleiche mit dichotomen Outcomes ergaben keine signifikanten Unterschiede. Bei 10 Vergleichen wurden signifikante Unterschiede gefunden: 2 bereinigte Vergleiche ergaben signifikant bessere Ergebnisse für die Teilnehmenden der RCT, 6 nicht bereinigte Vergleiche ergaben ebenfalls signifikant bessere Ergebnisse für die Teilnehmenden und 2 nicht bereinigte Vergleiche ergaben signifikant bessere Ergebnisse für die Patienten ausserhalb der Studie.

Aus all diesen Vergleichen wurde die Schlussfolgerung gezogen, dass “participation in RCTs is not associated with greater risks than receiving the same treatment outside RCTs “[2].

Bei der Literatursuche haben wir eine weitere Arbeit gefunden, die dasselbe Kollektiv untersuchte wie wir: **Schmidt et al.** haben 1999 untersucht ob Frühgeborene, die in die Placebo-Gruppe einer RCT randomisiert worden waren bessere Ergebnisse erzielten als Kinder welche die Einschlusskriterien erfüllten, aber nicht an der RCT teilnahmen [4]. 122 Kinder wurden randomisiert, 61 von ihnen zur Placebogruppe. Diese 61 Kinder wurden dann mit 76 Kindern verglichen, die nicht in die RCT aufgenommen worden waren. Diese beiden Gruppen wiesen keine signifikanten Unterschiede bezüglich Geburtsgewicht, Gestationsalter, Lungenreifung, Sectionrate, mütterlichem Alter und Apgar auf und waren somit vergleichbar.

Untersucht wurden einige wichtige Parameter der Morbidität sowie die Mortalität. In der Nicht-Studien-Gruppe waren intraventrikuläre Blutungen tendenziell häufiger und schwerer und die mittlere maschinelle Beatmungsdauer war signifikant länger (Tab. 1 und 2).

Table III. Other outcome measures					
Outcome	Placebo (%)	Eligible NR (%)	Odds ratio*	95% CI	P value
All intraventricular hemorrhages by day 7	13/59 (22.0)	24/74 (32.4)	1.65	0.74, 3.64	.220
IVH Grade 3 by day 7	4/59 (6.8)	9/74 (12.2)	1.95	0.54, 7.07	.310
Periventricular echodensity by day 7	6/59 (10.2)	7/74 (9.5)	0.91	0.28, 3.04	.883
Pulmonary air leaks	18/61 (29.5)	22/76 (28.9)	0.93	0.44, 1.99	.860
Mortality before discharge	3/61 (4.9)	5/76 (6.6)	1.21	0.25, 5.92	.815
IVH, Intraventricular hemorrhage.					
*Adjusted for birth weight/sex stratum.					

Tab. 1: Untersuchte Parameter bezüglich Morbidität und Mortalität, Schmidt et al [4]

Table II. Duration of respiratory support					
Outcome measure	Observed medians		Treatment effects*		
	Placebo	Eligible NR	Median difference	95% CI	P value
Mechanical ventilation (d)	4.8	6.2	1.00	0.27, 1.74	.008
Supplemental oxygen (d)	5.5	4.9	-0.68	-1.69, 0.32	.182
*Adjusted for birth weight/sex stratum.					

Tab. 2: Resultate Dauer der Atmungsunterstützung, Schmidt et al. [4]

Schmidt et al kamen zum Schluss, dass Neugeborene von einer Teilnahme an einer Studie profitieren können.

## 1.3 Ziele dieser Arbeit

Aus all den oben genannten Gründen haben wir die folgende Fragestellung abgeleitet: Haben Frühgeborene einen Vorteil durch die Teilnahme an einer randomisierten placebo-kontrollierten Studie?

## 2. Methoden

### 2.1 Auswahl der Patienten

Die Daten stammen von Untersuchungen an Frühgeborenen, welche sich zwischen September 2005 und November 2007 in der Klinik für Neonatologie des Universitätsspitals Zürich (USZ) befanden. Die Teilnehmenden an einer randomisierten Doppelblind-Studie: „Does Erythropoietin improve outcome in very preterm infants?“ [<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00413946?term=bucher&rank=1>] (**Studiengruppe=SG**) wurden mit Frühgeborenen, die in derselben Zeit im selben Spital geboren wurden, aber nicht an der Studie teilnahmen, verglichen

(**Kontrollgruppe=KG**). In der Studiengruppe sind die Placebogruppe und die Verumgruppe enthalten. Es war zum aktuellen Zeitpunkt nicht möglich nur die Placebogruppe einzuschliessen, da die oben genannte Studie noch nicht abgeschlossen war und auf keinen Fall entblindet werden konnte.

Es geht bei dieser multizentrischen Studie um folgende Hypothese: Die frühe Gabe von Erythropoietin (EPO) bei sehr jungen Frühgeborenen reduziert die perinatale Schädigung des Gehirns, der Augen, der Lunge und des Magendarmtrakts und verbessert die neurologische Entwicklung mit 24 Monaten korrigierten Alters.

Einschlusskriterien waren für die SG und KG ein Gestationsalter (GA) zwischen 26<sup>0</sup>/<sub>7</sub> und 31<sup>6</sup>/<sub>7</sub> Schwangerschaftswochen (SSW), Alter jünger als 3 Stunden, schriftliche Einwilligung beider Eltern; Ausschlusskriterien waren angeborene Fehlbildungen oder eine andere in den ersten drei Lebensstunden manifeste Erkrankung mit Beeinträchtigung der neurologischen Entwicklung.

## 2.2 Ausgangslage der Kinder

Um die beiden Kohorten beschreiben zu können haben wir folgende Parameter verwendet: Gestationsalter, Geburtsgewicht,, Kopfumfang, Alter der Mutter, sozioökonomischer Status und Nationalität. Bei den ersten 3 Parametern handelt es sich um etablierte Grössen zur Beschreibung eines neonatologischen Kollektivs.

Das **Geburtsgewicht** ist einer der wichtigsten Prognosefaktoren für die Mortalität und Morbidität der Kinder. Der **Kopfumfang** ist ein wichtiger Verlaufsfaktor. Wir haben beide Parameter erfasst und den z-score berechnet, ebenso auch für Gewicht und Kopfumfang bei Entlassung nach Hause sowie mit 3- und mit 9 Monaten nach Termin. Anhand des z-scores kann man verschiedene Populationen direkt miteinander vergleichen. Er sagt aus wie viele Standardabweichungen ein Wert unter oder über dem Mittelwert der betreffenden Population liegt und erlaubt damit den Vergleich eines einzelnen Wertes mit der Standardnormalverteilung dieser Population. Ausserdem kann man eine Kohorte aus einer Population mit einer Kohorte aus einer anderen Population vergleichen.

Die Daten für die Population bei Geburt stammen von Voigt et al [5]. Der **sozioökonomische Status** wurde gemäss Largo berechnet [6]: Für den Beruf des Vaters werden Punkte von 1-6 vergeben, ebenso für die höchste schulische Ausbildung der Mutter. Die beiden Zahlen werden zusammengerechnet oder aber

bei alleinerziehenden Müttern mal 2 gerechnet. Das ergibt maximale 12 minimale 2 Punkte.

### Bewertung der schulischen Ausbildung der Mutter

Punkte	Bedeutung
1	Universität/ETH/EPUL
2	Matura/Technikum/Seminar/Fachhochschule
3	Höherer Abschluss Oberstufe (z.B. ZH: Sekundarschule, AG: Bezirksschule) oder Berufslehre 3-4 J. mit Abschluss
4	Mittlerer Abschluss Oberstufe (z.B. ZH: Realschule, AG: Sekundarschule) od. Berufslehre 1-2 J.
5	Abschluss obligater Mindestschulzeit des jeweiligen Kantons / Landes
6	Sonderschule oder nicht abgeschlossene Mindestschulausbildung

Tab.3: Bei den Müttern wird die schulische Ausbildung zur Beurteilung des sozioökonomischen Status herangezogen. Dem höchsten Ausbildungsgrad wurde eine Anzahl Punkte zugeteilt.

### Bewertung des Berufsstandes des Vaters

Punkte	Bedeutung
1	Studium und Abschluss an Universität / ETH / EPUL / HTL
2	Studium und Abschluss an Seminar / Oberseminar / Fachhochschule, Hebammenschule nach Schwesterndiplom, Hotelfachschule, etc.
3	Ausbildung und Abschluss; Handelsschule mit Diplom, Berufe mit 3-4 jähriger Lehre u. Abschluss
4	Berufe mit 2-jähriger Anlehre und Abschluss, Diplom nach verschiedenen Kursen Abendschule
5	Angelernte Berufe mit Bezeichnung
6	Ungelernte Berufe ohne Bezeichnung

Tab. 4: Bei den Vätern wird der sozioökonomische Status gemäss dem Berufsstand berechnet. Hat jemand mehr als 10 Arbeiter im eigenen Geschäft oder als Abteilungsleiter, Vorarbeiter, Werkmeister unter sich, so wird er als "Manager" klassiert und kommt in die 2. Berufsklasse.

Die **Nationalität** der Mutter wurde erfasst und der Anteil der Schweizerinnen zwischen den Gruppen verglichen. Zudem wurde unterschieden zwischen „Industriestaat“ und „kein Industriestaat“ (gemäss „Der Fischer Weltalmanach 2009“): Zu den Industriestaaten haben wir folgende Länder gezählt: Schweiz, Deutschland, Italien, Grossbritannien, Türkei, Portugal, Spanien, Niederlande, Argentinien, Israel. Nicht zu den Industriestaaten zählen. Slowakei, Serbien, Kroatien, Bosnien-Herzegowina, Kosovo, Polen, Ukraine, Bulgarien, Uganda, Nigeria, Elfenbeinküste,



Simbabwe, Ghana, Angola, Tunesien, Marokko, Ägypten, Brasilien, Sri Lanka, Indien, Kambodscha.

Als weitere Parameter für die genaue Beschreibung der Ausgangslage der Kinder kamen die Lungenreifung vor Geburt, die Schwangerschafts-Komplikationen (Tab. 5), die Plazentahistologie (bezüglich Chorioamnionitis ja oder nein, inkl. Gewicht und Perzentilen [7]) und die Sectio caesarea hinzu.

Als Schwangerschaftskomplikationen zählten:

- Abortus imminens
- Starke Blutungen bei Polyp
- Chorionamnionitis
- Grenzwertiger Hypertonus und Proteinurie = Präeklampsie
- Grünes Fruchtwasser
- Hirnblutung d. Mutter
- HIV pos. Mutter
- IUFT des Zwillings
- Lungenembolie der Mutter
- NApH < 7.15
- Nierenkoliken der Mutter bei Urolithiasis
- Oligohydramnion
- Pathologische Doppler
- Pathologisches CTG
- Placenta increta mit Dauerblutung
- Placenta praevia
- Polyhydramnion
- Retroplazentares Hämatom
- Schwangerschaftshypertonie
- Gewalt gegen Mutter
- Uterus myomatosus mit Komplikationen
- Uterus placentaria
- Wachstumsretardierung

Wir haben erfasst, ob und wie viele Schwangerschafts-Komplikationen vorhanden waren, wobei ein Symptom, welches ein anderes zur Folge hat nur 1 Mal gezählt wurde (z.B. Oligohydramnion – Ahydramnion). Diabetes und EPH-Gestose wurden einzeln erfasst.

Die **neonatale Adaptation** dokumentierten wir mit Hilfe des Apgar-Scores nach 1, 5 und 10 Minuten, des Nabelarterien-pH und des Clinical Risk Index for Babies (CRIB).

Der **Apgar-Score**[8] ist ein etabliertes Mittel zur Erfassung der neonatalen Anpassung. Er setzt sich aus der Herzfrequenz, der Atmung, den Reflexen, dem Muskeltonus und dem Kolorit zusammen. Maximal kann ein Kind 10 Punkte erreichen, 4-6 Punkte zeigen eine leichte, 0-3 eine schwere Depression des Neugeborenen an. Der Apgar-Score wird bei jeder Geburt nach 1, 5 und 10 Minuten klinisch beurteilt. Wir haben bei unseren Kindern den 5-Minuten-Apgar-Score zum vergleichen herangezogen.

Da der Apgar-Score auf einer klinischen Beurteilung beruht und somit subjektiv und in seiner Aussagekraft eingeschränkt ist [9], haben wir zusätzlich noch den **Nabelarterien-pH** als objektiven Parameter hinzugezogen.

Der **CRIB-Score** (=Clinical Risk Index for Babies) ist ein vereinfachtes Beurteilungssystem zur Beurteilung des Mortalitätsrisikos kurz nach Geburt. Er wurde mit Kindern entwickelt, die entweder ein Geburtsgewicht unter 1500g oder ein Gestationsalter von weniger als 31 Wochen hatten. Aus 40 prognostischen Variablen wurden mit Hilfe statistischer Verfahren die für die Mortalität relevantesten Parameter ausgewählt und zu einem Score zusammengefasst: Gestationsalter, Geburtsgewicht, kongenitale Malformationen sowie die tiefste und höchste benötigte O<sub>2</sub>-Fraktion und der maximale Base Excess in den ersten 12 Lebensstunden. [10]

## 2.3 Verlauf bis zur Entlassung nach Hause

Um den weiteren Verlauf der Gruppen bis zur Entlassung nach Hause zu dokumentieren, wurden aus der für die Studiengruppe bereits erfassten Parameter einige für die Morbidität und Mortalität wichtige ausgewählt.

### 2.3.1 Schädelsonographie

Am Tag 1, 7-10 und mit 36 <sup>0</sup>/<sub>7</sub> SSW (p.m.) wurden standardisierte Untersuchungen durchgeführt einschliesslich eines Schädelultraschalls. Dabei wurde Folgendes erfasst: Normale vs. abnormale Untersuchung, Hirnblutungen und persistierende Periventrikuläre Echodensitäten (=PVE). Wir haben den jeweils schlimmsten Befund jedes Kindes ausgewertet.

Eine Schädelultraschalluntersuchung wurde als **normal** beurteilt sofern keine Hirnblutungen vorlagen, die Ventrikel nicht dilatiert waren und keine über 7 Tage persistierende PVE vorlagen.

**Hirnblutungen** treten bei Frühgeborenen häufig auf und sind wichtig für deren Prognose, da sie zu neurologischen Langzeitschäden führen können. Eingeteilt wurden sie nach Papile gemäss einer Arbeit von Ment et al [11], die ventrikuläre Dilatation wurde gemäss Levene [12] eingeteilt. Bei der Auswertung haben wir nur die Hirnblutung Grad 3 und 4 ausgewählt, da erst ab Grad 3 das Risiko für spätere neurologische Komplikationen wesentlich steigt.

Die **periventrikulären Echodensitäten** werden als normal beurteilt sofern sie weniger als eine Woche vorhanden sind. Erst eine Persistenz über 7 Tage wird als relevant beurteilt (gemäss de Vries et al. [13]), wobei dies als mögliche Vorstufe der zystischen periventrikulären Leukomalazie angesehen wird. Diese entsteht durch eine zerebrale Minderperfusion mit Nekrosebildung und kann später zu einer spastischen Diplegie der Beine oder einer infantilen Zerebralparese führen. Ausgewertet haben wir die PVE, welche über 7 Tage persistierten.

### **2.3.2 Sepsis**

Die Sepsis ist eine bei den Frühgeborenen häufige und schwere Komplikation. Wir haben die Sepsis als nachgewiesen angesehen wenn die Blutkultur positiv war.

### **2.3.3 Retinopathia praematurorum (ROP)**

Die Retinopathia praematurorum (=ROP) gehört zu den typischen Komplikationen der Frühgeburtlichkeit und kann zur Erblindung führen. Es handelt sich um eine vasoproliferative Erkrankung der Retina, die durch Unreife in Kombination mit Sauerstofftoxizität verursacht wird. Eine augenärztliche Kontrolle ist deswegen bei allen Frühgeborenen im Alter von 6-7 Wochen empfohlen. Wir haben nun einerseits erfasst wie viele Kinder innerhalb der ersten 9 Monate einen solchen Untersuchung erhalten haben und andererseits wie viele ROP dabei diagnostiziert wurden. Die Klassifikation erfolgte gemäss "The International Committee for the Classification of the Late Stages of Retinopathy of Prematurity." [14] Ausgewertet haben wir wiederum nur Grad 3 und 4.

### **2.3.4 Atemnotsyndrom und Bronchopulmonale Dysplasie**

Zwei weitere für Frühgeborene typische Probleme sind das Atemnotsyndrom (ANS) und die Bronchopulmonale Dysplasie (BPD).

Das **ANS** wird in der Regel durch einen Surfactantmangel verursacht. Es ist in den letzten Jahren zunehmend häufiger geworden: Von 1974 bis 2004 hat sich der Anteil der mit ANS hospitalisierten Kinder in der Schweiz verdoppelt. [15]

Mindestens 2 der folgenden Symptome mussten für 15-30 min vorhanden sein, damit es als ANS beurteilt wurde: Tachypnoe > 60/min, Zyanose unter Raumluft, inspiratorische Einziehungen, expiratorisches Stöhnen und Nasenflügeln. Falls die Symptome weniger als 3 h andauerten wurden sie nicht als ANS gezählt [16]

Die **BPD** ist eine schwere chronische Lungenerkrankung, die durch Lungenunreife, maschinelle Beatmung, Sauerstofftoxizität sowie weitere Risikofaktoren wie Infektionen oder PDA begünstigt wird. Wir haben dafür die Dauer des Sauerstoffbedarfs sowie die inspiratorische O<sub>2</sub>-Fraktion mit 36 SSW erfasst. Eingeteilt wurde die BPD gemäss Tabelle 6 [17]

**TABLE 1. DEFINITION OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA: DIAGNOSTIC CRITERIA**

Gestational Age	< 32 wk	≥ 32 wk
Time point of assessment	36 wk PMA or discharge to home, whichever comes first	> 28 d but < 56 d postnatal age or discharge to home, whichever comes first
	Treatment with oxygen > 21% for at least 28 d plus	
Mild BPD	Breathing room air at 36 wk PMA or discharge, whichever comes first	Breathing room air by 56 d postnatal age or discharge, whichever comes first
Moderate BPD	Need* for < 30% oxygen at 36 wk PMA or discharge, whichever comes first	Need* for < 30% oxygen at 56 d postnatal age or discharge, whichever comes first
Severe BPD	Need* for ≥ 30% oxygen and/or positive pressure, (PPV or NCPAP) at 36 wk PMA or discharge, whichever comes first	Need* for ≥ 30% oxygen and/or positive pressure (PPV or NCPAP) at 56 d postnatal age or discharge, whichever comes first

Tab 6: Einteilung der BPD nach Gestationsalter, Dauer des Sauerstoffbedarfs und Höhe des Bedarfs mit 36 SSW bzw. 56 Tagen

Ausgewertet haben wir die Anzahl der Kinder, die mit 36 SSW noch Sauerstoff benötigten und somit entweder eine moderate oder eine schwere BPD hatten.

### **2.3.5 Hospitalisationsdauer und Masse bei Entlassung nach Hause**

Die Dauer der Ersthospitalisation bis zur Entlassung nach Hause wurde erfasst, ebenso die Masse bei Entlassung nach Hause. Der z-Score wurde zum Vergleich angewendet. Daten zur Berechnung (Population gleichen Alters) stammen von Largo et al. [18]. Da wir nicht für jedes Alter Mittelwerte und Standardabweichungen hatten, haben wir mittels linearer Interpolation die fehlenden Werte berechnet.

### **2.4 Entwicklungskontrollen mit 3- und 9 Monaten**

In der Schweiz ist es üblich, dass alle Kinder mit Geburtsgewicht unter 1500g oder einem Gestationsalter von <32 SSW, eine Entwicklungskontrolle mit 3- und 9 Monaten (korrigiertes Alter) erhalten. Wir haben erfasst wie viele Kinder zu diesen Untersuchungen gekommen sind.

Die Masse der Kinder mit 3- und 9 Monaten wurden ebenfalls erfasst und der z-score berechnet. Die Daten der Normpopulationen stammen von Prader et al. [19]

Für die 3 Monatsuntersuchungen wurden im Kinderspital Zürich der Test of Infant Motor Performance verwendet und für die 9 Monatskontrolle die Bayley Scales of Infant Development II. In peripheren Spitälern wurde für beide Untersuchungen teilweise die Griffiths-Entwicklungsskalen verwendet. Um möglichst viele Kinder beurteilen zu können, haben wir für alle Kinder zusätzlich eine grobe Beurteilungsskala der psychomotorischen Entwicklung angewendet.

Kinder bis 6.4 Monate wurden zu den 3-Monatskontrollen gezählt und Kinder zwischen 6.5 und 17 Monaten zu den 9-Monatskontrollen.

#### **2.4.1 3-Monats-Untersuchung**

Der **TIMP** (=Test of Infant Motor Performance) ist ein motorischer Test, der die Haltung und die Bewegungen von Kindern ab 32 SSW bis 4 Monate korrigiert beurteilt. Er ist ein Mass für die Entwicklung motorischer Verhaltensweisen welche im Alltag wichtig sind und man kann die Fortschritte messen, die durch Training erzielt werden.

Der Test ist aufgeteilt in die Beobachtung spontaner Bewegungen (28 dichotome Items) und in einen aktiven Teil (31 Items mit 5-, 6- oder 7- Punkte-Skala). Hier wird das Kind in verschiedene Positionen gebracht oder mit interessanten Geräuschen

oder Objekten zu bestimmten Bewegungen stimuliert. Es wird dabei die Fähigkeit des Kindes Kopf und Oberkörper zu kontrollieren getestet. [20]

Die **Griffith-Entwicklungsskalen** (=GES) dienen zur Beurteilung der Entwicklung in den ersten beiden Lebensjahren. Der Entwicklungsstand wird insgesamt, sowie nach 5 Funktionsbereichen unterteilt getestet: A: Motorik, B: Persönlich-Sozial, C: Hören und Sprechen, D: Auge und Hand sowie E: Leistungen. Für jede dieser Unterskalen wird ein Entwicklungsquotient berechnet, ebenso wird ein Gesamtentwicklungsquotient berechnet, was dann zusammen ein Entwicklungsprofil ergibt. So kann bei wiederholter Untersuchung der Verlauf beurteilt werden. Der Test besteht aus 208 Aufgaben, die ungefähr gleichmässig auf die Entwicklungsbereiche verteilt sind. Innerhalb der Bereiche sind die Aufgaben nach ihrer Schwierigkeit angeordnet.

Griffith-Gesamtentwicklungsquotient:

$\geq 88$  = normal

76-87 = verzögerte Entwicklung (minus 1 SD)

$< 76$  = stark verzögerte Entwicklung (minus 2 SD)

Die **Grobbeurteilung** haben wir anhand der klinischen Beurteilung der Untersucher oder des TIMP- oder Griffith-Scores mittels 3 Kategorien vorgenommen: Normal, verzögerte Entwicklung oder stark verzögerte Entwicklung.

#### 2.4.2 9-Monatsuntersuchung

Der **BSID II** (Bayley Scales of Infant Development) wird verwendet, um den Entwicklungsstand eines Kindes in seinen ersten dreieinhalb Lebensjahren (von 1 Monat bis 42 Monate) im Vergleich zu Gleichaltrigen zu beurteilen. Dem Alter des Kindes entsprechend versucht der Untersucher das Interesse des Kindes anhand der Aufgabenstellungen zu wecken, damit es spielerisch darauf reagiert. Der Test besteht aus einem mentalen und einem motorischen Teil, sowie aus einem allgemeinen Teil.

Der **mentale Teil (MDI)** enthält je nach Alter verschiedene Aufgaben, welche die geistige Entwicklung des Kindes aufzeigen sollen. Folgende Fähigkeiten werden beurteilt: Sinneswahrnehmung, Diskrimination und die Fähigkeit des Kindes darauf zu reagieren; „Objekt-Permanenz“, Gedächtnis, Fähigkeit zu lernen und Probleme zu lösen; stimmliche und verbale Äusserungen sowie das beginnende Vermögen,

Verallgemeinerungen und Klassifikationen zu erkennen, was die Grundlage für das abstrakte Denken bildet. Die Ergebnisse der Untersuchung werden in standardisierter Form als Mental Development Index (= MDI) ausgedrückt.

Der **motorische Teil** besteht aus verschiedenen Posten durch welche die Körperkontrolle des Kindes, die Koordination der grossen Muskeln und das feinere manipulative Vermögen der Hände und Finger beurteilt wird. Es handelt sich also um die motorische Koordination und die motorischen Fähigkeiten des Kindes, die nichts mit „Intelligenz“ zu tun haben. Diese Fähigkeiten sind wichtig für die Entwicklung der Kontaktaufnahme und Interaktion des Kindes mit seiner Umwelt und fördern auch die Entwicklung verschiedener mentaler Prozesse. Auch hier drückt man die Ergebnisse in standardisierter Form aus als „Psychomotor Development Index“ (=PDI)

Im **generellen Teil** wird das Kind allgemein charakterisiert aufgrund seiner Interessen, Emotionen, seiner Energie, Aktivität und seiner Tendenz, positiv oder ablehnend auf Stimulation zu reagieren.

Die verschiedenen Aufgaben ergeben Punktzahlen, die dann zusammen einen Rohwert des PDI sowie des MDI ergeben. Anhand des korrigierten Alters des Kindes entnimmt man aus entsprechenden Tabellen standardisierte Werte. Die Standardskala reicht von 50 bis 150 und deckt damit mehr als drei Standardabweichungen auf jeder Seite des Durchschnittes des MDI und des PDI für jedes Alter ab. Basis für die Standardisierung war die Überprüfung des Bayley-Scales (von 1958 bis 1960) an 1262 amerikanischen, gesunden Kindern, verteilt auf 14 verschiedene Altersgruppen (2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30 Monate), weiblichen und männlichen Geschlechts sowie weisser und nicht weisser Hautfarbe.

Einige Kinder wurden anhand der Griffith-Entwicklungsskalen (=GES) beurteilt. Wir haben den Griffith-Gesamtentwicklungsquotienten mit dem MDI zusammen ausgewertet, da beide sich auf die mentale Entwicklung beziehen. Die Standardabweichung des Griffith ist 12, die des BSID 15, so dass gilt:

	<b>BSID (MDI)</b>	<b>GES</b>
<b>Normal (-1 SD)</b>	≥ 85	≥88
<b>Verzögerte Entwicklung (-2 SD)</b>	70 – 84	76 - 87
<b>Schwer verzögerte Entwicklung (-3 SD)</b>	< 70	< 76

Tab.7 MDI (+) im Vergleich mit GES

Für die Grobeinteilung der Entwicklung wurde diese Einteilung oder die klinische Beurteilung der Untersucher verwendet.

## **2.5 Statistische Verfahren**

Gemäss Fragestellung dieser Arbeit ging es darum die Studiengruppe mit der Kontrollgruppe zu vergleichen.

Die Daten wurden alle mit dem Statistikprogramm SPSS ausgewertet.

Wir haben für kontinuierliche Variablen den Median, den Mittelwert und den Bereich berechnet. Für die Signifikanztestung wurde der T-Test verwendet unter Annahme einer ungefähren Normalverteilung bei symmetrischer Verteilung (Mittelwert ungefähr gleich Median).

Für diskrete Daten wurde der Anteil der jeweiligen Kategorie in Prozent berechnet und der Chi-Square-Test verwendet. Als signifikant wurde ein p-Wert unter 0.05 angesehen.

Für die Ausgangslage der Kinder haben wir bei der Signifikanztestung die zweiseitigen Werte verwendet, da wir von einem möglichen Unterschied in beide Richtungen ausgegangen sind. Bei den Resultaten Verlauf und Entwicklungskontrollen wurden die einseitigen Werte verwendet, da unsere Hypothese postulierte, dass die Kinder der Studiengruppe einen Vorteil haben.

## **3. Resultate**

### **3.1 Ausgeschlossene Kinder**

In der Studiengruppe wurden 3 Kinder ausgeschlossen, in der Kontrollgruppe 11 (siehe Ausschlusskriterien 2.1). Gründe Kinder nicht einzuschliessen waren in der Studiengruppe:

- Eltern nicht gefragt (bei Verlegung aus anderem Spital, Zeitmangel, Notfallsectio usw.)
- Sprachliches Problem
- Fehlende Einwilligung der Eltern. / Einwilligung zurückgezogen

Bei der Kontrollgruppe waren es ausschliesslich die definierten Ausschlusskriterien.



### 3.2 Ausgangslage der Kinder

In Tabelle 8 sind die Ausgangsbedingungen zusammengefasst dargestellt; diese waren für beide Gruppen vergleichbar.

Ausgangslage	Studiengruppe		Kontrollgruppe		p
<b>Anzahl Kinder</b>	<b>56</b>		<b>78</b>		
Anzahl Mädchen	43%	n=24	42%	n=33	1.00 <sup>a</sup>
<b>Gestationsalter</b>					
[SSW] Median (MW)   Bereich	29 (29 <sup>2</sup> /7)	26 - 31 <sup>5</sup> /7	29 <sup>3</sup> /7 (29 <sup>2</sup> /7)	26 - 31 <sup>6</sup> /7	0.72 <sup>b</sup>
<b>Geburtsgewicht</b>					
[g] Median (MW)   Bereich	1180 (1190)	570 - 2000	1240 (1206)	400 - 2150	0.80 <sup>b</sup>
z-score Median (MW)   Bereich	-0.02 (-0.09)	-2.15 - 1.63	-0.19 (-0.16)	-2.4 - 1.81	0.70 <sup>b</sup>
<b>Kopfumfang</b>					
[cm] Median (MW)   Bereich	26.5 (26.7)	21.7 - 31	26.5 (26.9)	21 - 35	0.67 <sup>b</sup>
z-score Median (MW)   Bereich	-0.07 (-0.17)	-1.65 - 1.68	-0.21 (-0.19)	-2.54 - 1.74	0.87 <sup>b</sup>
<b>Lungenreifung vor Geburt</b>					0.63 <sup>a</sup>
nicht erfolgt	13%	n=7	9%	n=7	
unvollständig erfolgt	13%	n=7	19%	n=15	
vollständig erfolgt	74%	n=41	71%	n=55	
<b>Sectio</b>					
Anzahl	88%	n=49	83%	n=64	0.63 <sup>a</sup>
<b>Plazenta</b>					
<b>Gewicht</b>					
[kg] Median (MW)   Bereich	237 (241)	117 - 678	228 (227)	94 - 377	0.31 <sup>b</sup>
< 5.Perzentile	33%	n=17	36%	n=24	0.25 <sup>a</sup>
> 95.Perzentile	4%	n=2	0%	n=0	
<b>Histologie</b>					
Chorioamnionitis	82%	n=42	75%	n=51	0.38 <sup>a</sup>

Tab 8: Ausgangslage der Kinder. (a = Chi-Square, b = t-Test)

Ausgangslage	Studiengruppe		Kontrollgruppe		p
<b>SS-Komplikationen</b>					
<b>Anzahl / Mutter</b> Median (MW)   Bereich	1 (2)	0-8	1 (2)	0-6	0.14 <sup>b</sup>
<b>Anzahl / Kollektiv</b> Total	86%	n=48	79	n=61	0.37 <sup>a</sup>
EPH-Gestose	5%	n=3	18%	n=14	0.04 <sup>a</sup>
Diabetes	9%	n=5	0%	n=0	0.01 <sup>a</sup>
<b>Alter Mutter</b>					
Median (MW)   Bereich	33 (32)	21 - 44	32 (32)	20 - 43	0.43 <sup>b</sup>
<b>Sozioökonomischer Status</b>					
2= bester, 12 =schlechtester Median (MW)   Bereich	6 (6)	2-11	6 (6)	2 - 12	0.60 <sup>b</sup>
<b>Nationalität Mutter</b>					
Anzahl Schweizerinnen	61%	n=34	57%	n=44	0.41 <sup>a</sup>
Anzahl Industriestaaten	73%	n=41	91%	n=70	<b>0.01<sup>a</sup></b>
<b>5'-APGAR</b> Median (MW)   Bereich	8 (8)	3 - 10	8(7)	1 - 10	0.36 <sup>b</sup>
<b>CRIB</b> Median (MW)   Bereich	1 (2)	0 - 10	1(3)	0 - 12	0.24 <sup>b</sup>
<b>NapH</b> Median (MW)   Bereich	7.33 (7.31)	6.97 - 7.46	7.31 (7.31)	6.66 - 7.60	0.40 <sup>b</sup>

Tab 8: Ausgangslage der Kinder (Fortsetzung). (a = Chi-Square, b = t-Test)

### 3.3 Verlauf bis zur Entlassung nach Hause

In der Tabelle 9 ist der Verlauf bis zur Entlassung nach Hause zusammengefasst dargestellt. Unterschiede zwischen den beiden Gruppen haben sich im Schädelultraschall gezeigt. Es wurden in der Kontrollgruppe signifikant häufiger über 7 Tage persistierende periventrikuläre Echodensitäten (PVE) beschrieben. Ausserdem besteht die Tendenz zu einer tieferen Mortalität in der Studiengruppe.

Resultate Verlauf	Studiengruppe		Kontrollgruppe		p
<b>Masse bei Entlassung n. H.</b>					
<b>Gewicht</b> [kg] Median (MW)   Bereich z-score Median (MW)   Bereich	2.56 (2.58) -0.27 (-0.23)	1.65 bis 3.95 -2.99 bis 2.06	2.43 (2.50) -0.57 (-0.45)	1.57 bis 3.6 -3.19 bis 2.1	0.16 <sup>b</sup> 0.13 <sup>b</sup>
<b>Kopfumfang</b> [cm] Median (MW)   Bereich z-score Median (MW)   Bereich	33.5 (33.3) 0.33 (0.05)	30 bis 37 -2.52 bis 2.7	33 (32.5) -0.21 (-0.20)	29.5 bis 37.2 -2.7 bis 2.1	0.08 <sup>b</sup> 0.12 <sup>b</sup>
<b>Schädelultraschall</b>					
<b>abnormale Untersuchungen</b>	68%	n=38	71%	n=52	0.41 <sup>a</sup>
<b>Hirnblutungen</b>					
Total	23%	n=13	27%	n=20	0.37 <sup>a</sup>
Grad 3 + 4	4%	n=2	11%	n=8	0.11 <sup>a</sup>
<b>PVE &gt;7d</b>	50%	n=28	61%	n=44	<b>0.04<sup>a</sup></b>
<b>Sepsis</b>	16%	n=9	10%	n=8	0.23 <sup>a</sup>
<b>ROP</b>					
<b>Anzahl</b>					
Total	4%	n=2	6.90%	n=5	0.15 <sup>a</sup>
Grad 3 und 4	0%	n=0	1%	n=1	
<b>keine Untersuchung erhalten</b>	2%	n=1	5.50%	n=4	
<b>BPD</b>					
total	38%	n=21	27%	n=17	0.14 <sup>a</sup>
O2-Bedarf mit 36SSW	20%	n=11	11%	n=7	0.13 <sup>a</sup>
<b>Hospitalisationsdauer</b>					
Median (MW)   Bereich	56 (58)	31-105	53 (56)	21-117	0.30 <sup>b</sup>
<b>Verstorbene</b>	4%	n=2	12%	n=9	<b>0.09<sup>a</sup></b>

Tab 9: Resultate im Verlauf (a = Chi-Square, b = t-Test)

### 3.4 Entwicklungskontrollen mit 3 und 9 Monaten

Tabelle 10 zeigt Wachstum und Entwicklung korrigierten Alters zusammengefasst. Mit **3 Monaten** war der Kopfumfang im Mittel in der Kontrollgruppe signifikant höher, der z-score tendenziell höher. Bei der **9 Monatsuntersuchung** besteht bezüglich des Kopfumfangs kein signifikanter Unterschied mehr. Die Anzahl der durchgeführten Untersuchungen in der Studiengruppe war jedoch signifikant höher.

Resultate Entwicklungskontrollen	Studiengruppe		Kontrollgruppe		p
<b>3-Monatsuntersuchung</b>					
<b>Untersuch erhalten</b>	89%	n=47	82%	n=45	0.23 <sup>a</sup>
<b>Gewicht</b>					
[kg] Median (MW)   Bereich	6.02 (5.99)	4.39 bis 7.65	6.04 (6.18)	4.1 bis 8.73	0.23 <sup>b</sup>
z-score Median (MW)   Bereich	0.26 (0.14)	-2.38 bis 2.77	0.02 (0.13)	-2.45 bis 3.64	0.44 <sup>b</sup>
<b>Kopfumfang</b>					
[cm] Median (MW)   Bereich	40.3 (40.2)	37 bis 44	41 (31.1)	36.5 bis 45.2	<b>0.03<sup>b</sup></b>
z-score Median (MW)   Bereich	-0.26 (-0.40)	-3.05 bis 1.95	0.08 (0.01)	-3.09 bis 2	0.08 <sup>b</sup>
<b>TIMP-Score</b>					
Median (MW)   Bereich	101 (99)	59-121	104 (102)	74-117	0.23 <sup>b</sup>
<b>Grobeinteilung Entwicklung</b>					0.29 <sup>a</sup>
altersentsprechend	59%	n=27	62%	n=29	
verzögert	39%	n=18	38%	n=18	
schwer verzögert	2%	n=1	0%	n=0	
<b>9-Monatsuntersuchung</b>					
<b>Untersuch erhalten</b>	83%	n=43	67%	n=38	<b>0.04<sup>a</sup></b>
<b>Gewicht</b>					
[kg] Median (MW)   Bereich	9 (9.05)	6.16 bis 11.2	8.73 (8.76)	5.7 bis 12.3	0.18 <sup>b</sup>
z-score Median (MW)   Bereich	-0.25 (-0.34)	-2.55 bis 1.97	-0.61 (-0.59)	-3.39 bis 1.85	0.17 <sup>b</sup>
<b>Kopfumfang</b>					
[cm] Median (MW)   Bereich	45.5 (45.7)	41.6 bis 49.2	46 (45.7)	40.8 bis 49	0.50 <sup>b</sup>
z-score Median (MW)   Bereich	-0.35 (-0.31)	-2.8 bis 1.99	-0.23 (-0.22)	-3.69 bis 2.35	0.38 <sup>b</sup>
<b>Bayley MDI/Griffith Score</b>					
Median (MW)   Bereich	94 (93)	49-131	96 (95)	71-116	0.21 <sup>b</sup>

Tab 10: Resultate Entwicklungskontrollen mit 3- und 9 Monaten (a = Chi-Square, b = t-Test)

Resultate Entwicklungskontrollen	Studiengruppe	Kontrollgruppe	p
<b>9-Monatsuntersuchung</b>			
<b>Grobeinteilung Entwicklung</b>			0.3 <sup>a</sup>
altersentsprechend	79%      n= 34	79%      n=30	
verzögert	14%      n=6	18%      n=7	
schwer verzögert	7%      n=3	3%      n=1	

Tab 10: Resultate Entwicklungskontrollen mit 3- und 9 Monaten ( Fortsetzung) (a = Chi-Square, b = t-Test)

Die Anzahl der durchgeführten Untersuchungen mit 9 Monaten ist hier als wichtigstes Resultat noch einmal graphisch dargestellt:

### Anzahl durchgeführter 9-Monatsuntersuchungen



Abb. 3: Anzahl der durchgeführten Untersuchungen mit 9 Monaten im Vergleich.

## 4. Diskussion

Die eingangs gestellte Frage war, ob Frühgeborene einen Vorteil haben durch die Teilnahme an einer Studie.

Wir konnten mit der vorliegenden Arbeit zeigen, dass Frühgeborene, die in eine randomisierte Doppelblindstudie aufgenommen wurden, eine tendenziell tiefere Mortalität hatten als nicht aufgenommene Kinder ( $p=0.09$ ). Sie hatten im Schädelultraschall weniger über 7 Tage persistierende periventrikuläre Echodensitäten ( $p=0.04$ ) und wurden mit 3 Monaten tendenziell ( $p=0.23$ ) und mit 9 Monaten signifikant ( $p=0.04$ ) häufiger nachkontrolliert.

Es stammten mehr Kinder aus der Kontrollgruppe aus Industriestaaten ( $p=0.01$ ).

Diese Resultate werden nun im Folgenden einzeln diskutiert.

## 4.1 Ausgangslage

Die Ausgangsbedingungen waren für beide Gruppen vergleichbar, es ergab sich jedoch bei der Nationalität ein Unterschied.

Der Anteil Schweizerinnen unter den Müttern war in beiden Gruppen ungefähr gleich. Wider Erwarten war der Anteil der Kinder, die aus Industriestaaten stammen, in der Kontrollgruppe mit 91% deutlich höher als in der Studiengruppe mit 73%. (vgl. Tab. 8, Kap. 3.2) Wir sind eigentlich davon ausgegangen, dass Eltern aus Industriestaaten eher bei einer Studie mitmachen würden als Eltern aus weniger entwickelten Ländern. Es stellt sich die Frage nach möglichen Gründen für diesen Widerspruch.

Ein möglicher Grund wäre, dass bei Müttern aus Industriestaaten mehr Notfallgeburten auftreten, bei denen die Eltern nicht innert 3 Stunden für eine Studienteilnahme gefragt werden können, weil die Mutter eine Vollnarkose erhält oder der Vater abwesend ist. Der wichtigste mütterliche Risikofaktor ist jedoch das Alter und dieses war für die Mütter aus Industriestaaten im Vergleich zu den Müttern aus weniger entwickelten Ländern nicht signifikant verschieden (für beide sowohl Mittelwert als auch Median 32 Jahre).

Ein anderer Grund wäre, dass Eltern aus Industriestaaten einer Teilnahme an einer Studie bewusst kritischer gegenüberstehen und deswegen weniger daran teilnehmen.

## 4.2 Verlauf bis zur Entlassung nach Hause

Zwei Unterschiede zwischen den Gruppen haben wir bis zur Entlassung nach Hause festgestellt: Eine tendenziell tiefere Mortalität in der Studiengruppe und signifikant weniger > 7 Tage persistierende periventrikuläre Echodensitäten im Schädelultraschall (vgl. Tab. 9, Kap.3.3).

Bei der **Mortalität** stellt sich die Frage, ob es beim Auswahlverfahren einen Unterschied gab. Wir haben aber bewusst die gleichen Ein- und Ausschlusskriterien für beide Gruppen verwendet. Auch die Ausgangsbedingungen waren vergleichbar. (vgl. Tab. 8, Kap. 3.2).

Die Hälfte der Kinder in der Studiengruppe hat EPO erhalten. Möglicherweise könnte EPO die Mortalität gesenkt haben, obwohl dies nicht das primäre Ziel der Studie war. Es könnte aber auch sein, dass alle Teilnehmer an der EPO-Studie aufmerksamer

und damit besser behandelt wurden als die Nicht-Teilnehmer. Ein solcher unbeabsichtigter Studieneffekt ist jedoch keinesfalls bewiesen.

Die **über 7 Tage persistierenden PVE** könnten ebenfalls im Zusammenhang mit dem Erythropoetin stehen. Das Medikament wird ja in den ersten Lebensstunden nach der Geburt verabreicht, um einen neuroprotektiven Effekt auszuüben. Es könnte somit schon früh Auswirkungen auf Befunde des Schädelultraschalls haben.

Wir können ohne Entblindung der Kinder in der EPO-Studie nicht sagen, ob der niedrigere Anteil an PVE > 7 Tage mit der Teilnahme an der Studie (Studieneffekt) zusammenhängt oder eine Wirkung von EPO ist. Diese Wirkung müsste sehr stark sein, da nur die Hälfte der Kinder in der EPO-Gruppe wirklich EPO erhalten hat.

Grundsätzlich ist darauf hinzuweisen, dass der prognostische Wert von PVE >7 Tage für die psychomotorische Entwicklung beschränkt ist. Deshalb müssen diese Annahmen mit den Ergebnissen der Entwicklungsuntersuchung mit 24 Monaten überprüft werden.

Schmidt et al [4] hatten auch festgestellt, dass es einen Unterschied im Schädelultraschall gab: In der Nicht-Studiengruppe waren intraventrikuläre Blutungen tendenziell häufiger, was unsere These unterstützt.

### **4.3 Entwicklungskontrollen mit 3- und 9 Monaten**

Bei den Entwicklungsuntersuchungen haben wir festgestellt, dass die Kinder der Studiengruppe mit 3 Monaten tendenziell und mit 9 Monaten signifikant häufiger von den Eltern zur Untersuchung gebracht worden waren.

Bei der Anzahl Nachuntersuchungen ist es schwierig zu sagen, was der Grund für den Unterschied sein könnte. Wir haben bei den Eltern einige Parameter getestet: Der sozioökonomische Status und die Anzahl Schweizerinnen waren bei beiden Gruppen gleich und können somit keine Erklärung liefern. Einzig stammten in der Kontrollgruppe deutlich mehr Kinder aus Industrieländern, was im Widerspruch zu unserem Resultat steht. Man hätte eher erwartet, dass der Anteil Industriestaaten mit dem Anteil durchgeführter Untersuchungen korreliert. Dies kann man wiederum so interpretieren, dass es die Teilnahme an einer Studie ist, die einen positiven Effekt auf die Anzahl der durchgeführten Untersuchungen hat.

Der Kopfumfang in cm ist bei der 3- Monatsuntersuchung in der Kontrollgruppe signifikant höher. Wenn man jedoch, die z-scores nimmt, ist der Unterschied nicht mehr signifikant. Dies zeigt, dass nicht die absoluten Werte sondern die für Geschlecht und Alter standardisierten Werte verglichen werden sollten.

#### **4.4 „Studieneffekt“**

Wenn es tatsächlich den Kindern in einer Studie besser geht, stellt sich natürlich die Frage nach möglichen Gründen. Diese könnten bei den Eltern oder beim Behandlungsteam liegen. Denkbar wären auch Selektionsbias bei der Auswahl der Kinder oder der Eltern.

Eltern, die an einer Studie teilnehmen, unterscheiden sich möglicherweise von Eltern, die dies ablehnen. Vielleicht verlangen sie eine bessere medizinische Betreuung für ihre Kinder oder zeigen allgemein mehr Engagement in deren Betreuung. Es wäre aber auch möglich, dass sie durch die Teilnahme an der Studie mehr für solche Nachuntersuchungen sensibilisiert sind, mehr Informationen erhalten oder mehr Möglichkeiten nachzufragen. Auch denkbar wäre ein Placebo-Effekt „by proxy“.

Beim Behandlungsteam sind auch Unterschiede möglich. Vielleicht erhalten Studienteilnehmende mehr Aufmerksamkeit. Auch der Behandlungsplan könnte durch die meist gut definierten Studienprotokolle und die stärkere Kontrolle der Einhaltung derselben konsequenter durchgeführt werden. Es wäre sogar denkbar, dass das Personal, welches bei Studien mitarbeitet, besser ausgebildet ist. Einem Anfänger würde nicht unbedingt noch Zusatzarbeit zugemutet, während erfahrenes Personal dies eher nebenbei noch bewältigen kann.

### **5. Schlussfolgerung**

Zusammenfassend kann man sagen, dass Frühgeborene, die an einer Studie teilnahmen im Schädelultraschall weniger persistierende periventrikuläre Echodensitäten hatten und mit 3 Monaten nach Termin tendenziell und mit 9 Monaten signifikant häufiger nachkontrolliert wurden.

Dies bedeutet, dass sie durch die Teilnahme sicher keinen Nachteil hatten, was die Aussage der Studie von Vist et al bestätigt. [3]

Möglicherweise haben Frühgeborene, die an einer Studie teilnehmen sogar einen Vorteil, wie das auch von Schmidt et al beschrieben wurde. [4]



Aufgrund dieser Ergebnisse sind die Befürchtungen bezüglich Teilnahme von Frühgeborenen an Studien nicht gerechtfertigt und es sollte also in Zukunft versucht werden mehr Eltern für die Teilnahme ihrer Kinder an RCT's zu gewinnen wie auch Schmidt et al dies schon vorgeschlagen haben. [4]

Ausserdem sollte versucht werden positive Resultate besser publik zu machen und damit in der Öffentlichkeit die Meinung über RCT's zu verbessern.

Es gibt eine ganze Reihe von möglichen neuen Therapieansätzen bei Frühgeborenen, deren Wirkung aber noch nicht nachgewiesen worden ist. Eine Überprüfung anhand von RCT's wäre sinnvoll. Es braucht dafür einerseits die notwendige Finanzierung und andererseits das Einverständnis der Eltern. Beides wird durch die vorliegende Arbeit unterstützt.

Insgesamt sollten also mehr RCT's mit Frühgeborenen durchgeführt werden können. Das hat dann zur Folge, dass man auch für diese Patientengruppe neue Therapien entwickeln und in Studien überprüfen kann, was schlussendlich den Frühgeborenen selbst zugute kommt. Sie können somit Zugang zu den modernsten Therapiemöglichkeiten erhalten.

Die gewonnenen Erkenntnisse werfen aber neue Fragen auf. Wenn ein „Studien-Effekt“ existiert, müsste man diesen bei der Interpretation der Resultate von randomisierten kontrollierten Studien einbeziehen. Es könnte bedeuten, dass man in Studien gewonnene Resultate nicht einfach auf eine Population anwenden kann. Auf jeden Falls ist es wichtig, dass bei einer klinischen Studie dokumentiert wird, welche wählbaren Patienten aus welchen Gründen nicht in eine RCT aufgenommen wurden. [21]. Damit können an einer Subpopulation gewonnene Ergebnisse für die Gesamtpopulation angepasst werden.

## **6. Zusammenfassung**

### **Hintergrund**

Es wird zunehmend schwieriger und aufwändiger randomisierte kontrollierte Studien durchzuführen, da die Vorschriften immer strenger werden. Für den wissenschaftlichen Fortschritt sind diese aber unerlässlich. Die Datenlage in der Literatur ist zu diesem Thema widersprüchlich. Gemäss einer Metaanalyse von Vist et al. ist die Teilnahme an einer Studie nicht mit grösseren Risiken verbunden als dieselbe Behandlung ausserhalb einer Studie zu erhalten. Schmidt et al. haben herausgefunden, dass Frühgeborene von der Teilnahme an einer randomisierten kontrollierten doppelt maskierten Studie profitieren. Wir wollten überprüfen, ob diese Aussage zutrifft und haben uns deswegen gefragt, ob Frühgeborene einen Vorteil haben durch die Teilnahme an einer Studie.

### **Methode**

Die Teilnehmenden an einer randomisierten Doppelblind-Studie [<http://clinicaltrials.gov>: NCT00413946] (Studiengruppe=SG) wurden mit Frühgeborenen, die in derselben Zeit im selben Spital geboren wurden, aber nicht an der Studie teilnahmen verglichen (Kontrollgruppe=KG). Es wurden dazu einige wichtige Parameter der Morbidität und die Mortalität erfasst, sowie die Nachuntersuchung mit 3- und 9 Monaten verglichen.

Einschlusskriterien für beide Gruppen waren ein Gestationsalter zwischen 26 <sup>0</sup>/<sub>7</sub> und 31 <sup>6</sup>/<sub>7</sub> SSW; Ausschlusskriterien waren angeborene Fehlbildungen oder eine andere in den ersten drei Lebensstunden manifeste Erkrankung mit Beeinträchtigung der neurologischen Entwicklung.

### **Resultate**

Das Gestationsalter, die Masse nach Geburt, die Risiken vor Geburt und die neonatale Adaptation waren für beide Gruppen vergleichbar. Ebenso das Alter der Mutter, der Sozioökonomische Status und die Anzahl Schweizerinnen unter den Müttern. Allerdings stammten in der KG mit 91% mehr Mütter aus Industriestaten als in der SG mit 73% (p=0.01).

Im weiteren Verlauf zeigten sich Unterschiede zwischen den beiden Gruppen: Im Schädelultraschall wurden in der KG signifikant häufiger über 7 Tage persistierende periventrikuläre Echodensitäten beschrieben (61% gegenüber 50%,  $p=0.04$ ). Ausserdem besteht die Tendenz zu einer tieferen Mortalität in der SG (4% gegenüber 12% in der KG,  $p=0.09$ )

Die Anzahl der für diese Kohorte routinemässig geplanten Nachuntersuchungen, die wirklich durchgeführt worden waren, war in der SG bei den 3-Monatsuntersuchungen tendenziell und bei den 9-Monatsuntersuchungen signifikant höher (3 Monate: 89% gegenüber 82%,  $p=0.23$ ; 9 Monate: 83% gegenüber 67%  $p=0.04$ )

## **Schlussfolgerung**

Frühgeborene, die in eine randomisierte Doppelblindstudie aufgenommen wurden, hatten tendenziell eine tiefere Mortalität als nicht aufgenommene Kinder. Sie hatten im Schädelultraschall weniger persistierende periventrikuläre Echodensitäten und wurden mit 3 Monaten tendenziell und mit 9 Monaten signifikant häufiger nachuntersucht. Sie hatten somit sicher keinen Nachteil von der Teilnahme an der Studie, sondern eher einen Vorteil.

## Literaturverzeichnis

1. Sackett, D.L., *How do the outcomes of patients treated within randomised controlled trial compare with those of similar patients treated outside these trials*. Controlled Clinical Trials, 2001. **22**(2S): p. 84.
2. Vist, G.E., et al., *Outcomes of patients who participate in randomised controlled trials compared to similar patients receiving similar interventions who do not participate*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(2): p. MR000009.
3. Vist, G.E., et al., *Outcomes of patients who participate in randomized controlled trials compared to similar patients receiving similar interventions who do not participate*. Cochrane Database Syst Rev, 2008(3): p. MR000009.
4. Schmidt, B., et al., *Do sick newborn infants benefit from participation in a randomized clinical trial?* J Pediatr, 1999. **134**(2): p. 151-5.
5. Voigt, M., et al., *Analyse des Neugeborenenkollektivs der Bundesrepublik Deutschland*. Geburtsh Frauenheilk, 2006. **66**: p. 956-970.
6. Largo, R.H., et al., *Predicting developmental outcome at school age from infant tests of normal, at-risk and retarded infants*. Dev Med Child Neurol, 1990. **32**(1): p. 30-45.
7. Rau, M., *Normwertdiagramme fetaler Längen und Gewichte abgeleitet aus Sektionsdaten der Jahre 1984-1993*. 1997.
8. Apgar, V., *A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant*. Curr Res Anesth Analg, 1953. **32**(4): p. 260-7.
9. O'Donnell, C.P., et al., *Interobserver variability of the 5-minute Apgar score*. J Pediatr, 2006. **149**(4): p. 486-9.
10. *The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. The International Neonatal Network*. Lancet, 1993. **342**(8865): p. 193-8.
11. Ment, L.R., et al., *Practice parameter: neuroimaging of the neonate: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society*. Neurology, 2002. **58**(12): p. 1726-38.
12. Levene, M.I., *Measurement of the growth of the lateral ventricles in preterm infants with real-time ultrasound*. Arch Dis Child, 1981. **56**(12): p. 900-4.
13. De Vries, L.S., et al., *Ultrasound abnormalities preceding cerebral palsy in high-risk preterm infants*. J Pediatr, 2004. **144**(6): p. 815-20.
14. *An international classification of retinopathy of prematurity. II. The classification of retinal detachment. The International Committee for the Classification of the Late Stages of Retinopathy of Prematurity*. Arch Ophthalmol, 1987. **105**(7): p. 906-12.
15. Ersch, J., et al., *Increasing incidence of respiratory distress in neonates*. Acta Paediatr, 2007. **96**(11): p. 1577-81.
16. Baeckert, P., U. Ackermann-Liebrich, and G. Duc, *[Neonatal respiratory distress syndrome in Switzerland. Data for 1984 and comparison with 1974]*. Schweiz Med Wochenschr, 1987. **117**(27-28): p. 1021-7.
17. Jobe, A.H. and E. Bancalari, *Bronchopulmonary dysplasia*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. **163**(7): p. 1723-9.
18. Largo, R.H., et al., *Evaluation of perinatal growth. Presentation of combined intra- and extrauterine growth standards for weight, length and head circumference*. Helv Paediatr Acta, 1980. **35**(5): p. 419-36.

19. Prader, A., et al., *Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age. First Zurich longitudinal study of growth and development.* Helv Paediatr Acta Suppl, 1989. **52**: p. 1-125.
20. Campbell, S.K. and D. Hedeker, *Validity of the Test of Infant Motor Performance for discriminating among infants with varying risk for poor motor outcome.* J Pediatr, 2001. **139**(4): p. 546-51.
21. Begg, C., et al., *Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement.* JAMA, 1996. **276**(8): p. 637-9.

# Anhang

## Dank

Ganz herzlich danke ich Herrn Prof. Dr. med. H.U: Bucher für seine lückenlose Unterstützung. Er hat sich immer Zeit für mich genommen wenn ich Hilfe brauchte.

Danken möchte ich auch ganz besonders Frau Brigitte Koller, die mich während der ganzen Arbeit sehr tatkräftig unterstützte. Sie half mir bei allen kleineren und grösseren Problemen, statistischen Unklarheiten und hat mit sehr viel Geduld immer wieder meine Fragen beantwortet.

Ausserdem danken möchte ich Herrn Giancarlo Natalucci, der mir fehlende Daten zur Verfügung stellte.

Frau Dora Frei und Frau Anita Faure möchte ich ebenfalls danken.

# Lebenslauf

## Ausbildung

2000 – 2008

### **Medizinstudium:**

Vorklinisches Studium in Fribourg 2000 – 2002

Klinisches Studium in Zürich 2002 – 2008

(Staatsexamen September 2008 an der Universität Zürich)

1995 - 1999

**Kantonsschule St.Gallen** (Maturität Typus E)

1987 - 1995

**Primar- und Sekundarschule** in Uzwil SG

## Teilzeitanstellungen begleitend zum Studium:

Januar 04 bis Oktober 04

Check-In (Beurteilung der Eignung zur Blutspende) bei den mobilen Equipen **des Zürcher Blutspendedienstes (SRK)** und gelegentliche Vertretung der Assistenzärztin im Blutspendezentrum Hirschengraben

2003 - 2009

### **Sitzwache und Abteilungshilfe**

am Unispital Zürich

1999 - 2000

6 Monate Praktikum bei den Winterthurer Versicherungen (Wertschriftenabteilung)

## Persönliche Angaben

Geburtsdatum

29.11.1980

Geburtsort

Uzwil SG

Bürgerort

Abtwil AG